

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rozetin 5 mg/10 mg

Rozetin 10 mg/10 mg

Rozetin 20 mg/10 mg

Rozetin 40 mg/10 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rozetin 5 mg/10 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5,2 mg vápenatej soli rosuvastatínu, čo zodpovedá 5 mg rosuvastatínu a 10 mg ezetimibu.

Rozetin 10 mg/10 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10,40 mg vápenatej soli rosuvastatínu, čo zodpovedá 10 mg rosuvastatínu a 10 mg ezetimibu.

Rozetin 20 mg/10 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20,80 mg vápenatej soli rosuvastatínu, čo zodpovedá 20 mg rosuvastatínu a 10 mg ezetimibu.

Rozetin 40 mg/10 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 41,60 mg vápenatej soli rosuvastatínu, čo zodpovedá 40 mg rosuvastatínu a 10 mg ezetimibu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Rozetin 5 mg/10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 200,50 mg monohydrátu laktózy (čo zodpovedá 190,47 mg bezvodkej laktózy).

Rozetin 10 mg/10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 200,50 mg monohydrátu laktózy (čo zodpovedá 190,47 mg bezvodkej laktózy).

Rozetin 20 mg/10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 200,50 mg monohydrátu laktózy (čo zodpovedá 190,47 mg bezvodkej laktózy).

Rozetin 40 mg/10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 205,54 mg monohydrátu laktózy (čo zodpovedá 195,26 mg bezvodkej laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Rozetin 5 mg/10 mg: bledožlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom približne 10 mm a s vyrazeným „EL5“ na jednej strane.

Rozetin 10 mg/10 mg: béžové, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom približne 10 mm a s vyrazeným „EL4“ na jednej strane.

Rozetin 20 mg/10 mg: žlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom približne 10 mm a s vyrazeným „EL3“ na jednej strane.

Rozetin 40 mg/10 mg: biele, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom približne 10 mm a s vyrazeným „EL2“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba hypercholesterolémie/homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie (HoFH)

Rozetin je indikovaný ako prídavná liečba k diétnym opatreniam na liečbu primárnej hypercholesterolémie (heterozygotnej familiárnej alebo non-familiárnej) alebo homozygotnej

familiárnej hypercholesterolémie ako substitučná liečba u dospelých pacientov, ktorí sú už adekvátne kontrolovaní súbežne podávanými dávkami rosuvastatínu a ezetimibu rovnakými ako vo fixnej kombinácii lieku, ale v samostatných liekoch.

Prevenencia kardiovaskulárnych príhod

Rozetin je indikovaný ako substitučná liečba dospelým pacientom s koronárnou chorobou srdca (KCHS) a anamnézou akútneho koronárneho syndrómu (AKS), ktorí sú dostatočne kontrolovaní jednotlivými liečivami podávanými súbežne v rovnakej dávke ako pri fixnej kombinácii lieku, ale ako samostatné lieky.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacient musí dodržiavať štandardnú diétu znižujúcu cholesterol, ktorá má pokračovať počas liečby Rozetinom.

Rozetin nie je vhodný na úvodnú liečbu. Začatie liečby alebo úprava dávkovania, ak je potrebná, má byť urobená s jednozložkovými liekmi a až po nastavení vhodných dávok možno prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

Pacient má užívať silu zodpovedajúcu predošlej liečbe.

Odporúčaná dávka Rozetinu je jedna tableta denne.

Súbežné podávanie s adsorbentmi žľových kyselín

Rozetin sa má užívať buď ≥ 2 hodiny pred alebo ≥ 4 hodiny po podaní adsorbentu žľových kyselín (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rosuvastatínu a ezetimibu u detí vo veku do 18 rokov nebola doteraz stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Starší pacienti

U pacientov vo veku > 70 rokov (pozri časť 4.4) sa odporúča počiatočná dávka 5 mg rosuvastatínu. Kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Začatie liečby alebo úprava dávkovania, ak je potrebná, má byť urobená s jednozložkovými liekmi a až po nastavení vhodných dávok možno prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl lieku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 6) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Liečba liekom Rozetin sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) alebo závažnou (Childovo-Pughovo skóre > 9) dysfunkciou pečene (pozri časť 4.4 a 5.2). Rozetin je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek úprava dávky nie je potrebná.

Odporúčaná počiatočná dávka je 5 mg rosuvastatínu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min).

Dávka Rozetinu 40 mg/10 mg je kontraindikovaná u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Použitie Rozetinu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je kontraindikované pre všetky dávky (pozri časti 4.3 a 5.2).

Rasa

U pacientov ázijského pôvodu sa pozorovala zvýšená systémová expozícia rosuvastatínu (pozri časť 4.4 a 5.2). Odporúčaná počiatočná dávka u pacientov ázijského pôvodu je 5 mg. Fixná kombinácia lieku nie je vhodná na začatie liečby. Jednozložkové lieky sa majú použiť na začatie liečby alebo úpravu dávky. Rozetin 40 mg/10 mg filmom obalené tablety je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3 a 5.2).

Genetický polymorfizmus

Je známe, že špecifické typy genetických polymorfizmov môžu viesť k nárastu expozície rosuvastatínu (pozri časť 5.2). Pre pacientov, u ktorých je známe, že majú takéto špecifické typy polymorfizmov, sa odporúča nižšia denná dávka Rozetinu.

Pacienti s predispozíciou na vznik myopatie

Odporúčaná počiatočná dávka rosuvastatínu je 5 mg u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku myopatie (pozri časť 4.4). Fixná kombinácia lieku nie je vhodná na začatie liečby. Jednozložkové lieky sa majú použiť na začatie liečby alebo úpravu dávky.

Rozetín 40 mg/10 mg filmom obalené tablety je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Súbežná liečba

Rosuvastatín je substrátom rôznych transportných proteínov (napr. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (vrátane rabdomyolýzy) sa zvyšuje, keď je Rozetín podávaný súbežne s niektorými liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu rosuvastatínu v dôsledku interakcií s týmito transportnými proteínmi (napr. cyklosporín a niektoré inhibítory proteázy, vrátane kombinácie ritonaviru s atazanavirom, lopinavirom a/alebo tipranavirom, pozri časti 4.4 a 4.5).

Pokiaľ to je možné, majú sa zvážiť alternatívne lieky, a ak je to nevyhnutné, má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby Rozetínom. V situáciách, keď je súbežné podávanie týchto liekov s Rozetínom nevyhnutné, má sa starostlivo zvážiť prínos a riziko súbežnej liečby a úprava dávkovania rosuvastatínu (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Rozetín sa má užívať každý deň, raz denne v rovnakom čase, s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita, dojčenie a ženy vo fertilnom veku, ak nepoužívajú vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).
- Aktívne ochorenie pečene, vrátane nevysvetliteľného, pretrvávajúceho zvýšenia sérových transamináz a akéhokoľvek zvýšenia sérových transamináz, ktoré 3-násobne prekračuje hornú hranicu normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN) (pozri časť 4.4).
- U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.4).
- U pacientov s myopatiou (pozri časť 4.4)
- U pacientov súbežne užívajúcich kombináciu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5)
- U pacientov, ktorí súbežne užívajú cyklosporín (pozri časť 4.5).

Dávka 40 mg/10 mg je kontraindikovaná u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku myopatií/rabdomyolýzy. Tieto faktory zahŕňajú:

- Stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (klírens kreatinínu <60 ml/min).
- Hypotyreózu.
- Osobnú alebo rodinnú anamnézu dedičných svalových porúch.
- Predchádzajúcu anamnézu svalovej toxicity s iným inhibítorom HMG-CoA-reduktázy alebo fibrátom.
- Zneužívanie alkoholu.
- Situácie, kedy môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín rosuvastatínu.
- Ázijských pacientov.
- Súbežné užívanie fibrátov.

Pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na kostrové svalstvo

Účinky na kostrové svalstvo napr. myalgia, myopatia a zriedkavo rabdomyolýza boli hlásené u pacientov liečených rosuvastatínom pri všetkých dávkach a najmä pri dávkach >20 mg.

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy je počet hlásení rabdomyolýzy v súvislosti s rosuvastatínom pri použití po uvedení na trh vyšší pri dávke 40 mg.

Po uvedení ezetimibu na trh boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Rabdomyolýza však bola hlásená veľmi zriedkavo pri monoterapii ezetimibom a veľmi zriedkavo po pridaní ezetimibu k iným látkam, o ktorých je známe, že sú spojené so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy.

Ak existuje podozrenie na myopatiu na základe svalových symptómov alebo je potvrdená hladinou kreatínkinázy (CPK), Rozetin a ktorékoľvek z týchto iných liečiv, ktoré pacient súbežne užíva, sa majú okamžite vysadiť. Všetkých pacientov, ktorí začínajú liečbu Rozetinom, je potrebné poučiť, aby ihneď hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť alebo slabosť (pozri časť 4.8).

Myasténia gravis

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú *de novo* alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očné myasténiu (pozri časť 4.8). Rozetin sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

Stanovovanie kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá stanovovať po fyzickej námahe alebo v prítomnosti pravdepodobnej alternatívnej príčiny zvýšenia hodnoty CK, ktorá môže skresliť výsledok.

Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (> 5-násobok ULN), treba vykonať potvrdzujúci test v priebehu 5 – 7 dní. Ak opakovaný test potvrdí východiskové hodnoty CK > 5-násobok ULN, liečba sa nemá začať.

Pred liečbou

Opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku rabdomyolýzy/myopatie. Tieto faktory zahŕňajú:

- Porucha funkcie obličiek.
- Hypotyreoidizmus.
- Osobná alebo rodinná anamnéza dedičných muskulárnych porúch.
- Predchádzajúca anamnéza muskulárnej toxicity po podaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy alebo fibrátov.
- Nadmerné požívanie alkoholu.
- Vek nad 70 rokov.
- Okolnosti, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.2)
- Súbežné užívanie fibrátov.

U týchto pacientov sa má zvážiť riziko liečby v porovnaní s možným prínosom liečby a odporúča sa ich klinické monitorovanie. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (> 5-násobok ULN), liečba sa nemá začať.

Počas liečby

Pacientov treba požiadať, aby okamžite hlásili nevysvetliteľné bolesti svalov, slabosť alebo kŕče, najmä ak sú spojené s malátnosťou alebo horúčkou. U týchto pacientov je potrebné stanoviť hladinu kreatínkinázy. Ak dôjde k výraznému vzostupu hladiny kreatínkinázy (> 5-násobok ULN), alebo ak sú muskulárne symptómy závažné, prípadne spôsobujú ťažkosti počas dňa (aj keď sú hodnoty CK ≤ 5-násobok ULN), liečba sa má ukončiť. Ak symptómy vymiznú a hladiny CK sa vrátia do normálu, má sa zvážiť opätovné podávanie rosuvastatínu alebo alternatívneho inhibítora HMG-CoA-reduktázy v najnižšej dávke s dôsledným monitorovaním. Pravidelné sledovanie hodnôt CK u asymptomatických pacientov nie je potrebné.

Veľmi zriedkavo sa hlásila imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (IMNM, immunemediated necrotising myopathy) počas alebo po liečbe statínmi, vrátane rosuvastatínu. IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou proximálnou svalovou slabosťou a zvýšenou hladinou kreatínkinázy v sére, ktoré pretrvávajú napriek prerušeniu liečby statínmi.

V klinických skúšaní sa u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s inou liečbou nepreukázalo zosilnenie účinkov na kostrové svalstvo. Avšak u pacientov, ktorí užívali iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy spolu s derivátmi kyseliny fibrovej, vrátane gemfibrozilu, s cyklosporínom, kyselinou nikotínovou, azolovými antimykotikami, inhibítormi proteáz a makrolidovými antibiotikami sa pozoroval zvýšený výskyt myozitídy a myopatie.

Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, ak sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Preto sa kombinácia rosuvastatínu a gemfibrozilu neodporúča. Prínos ďalšej úpravy hladiny lipidov súbežným podávaním rosuvastatínu s fibrátmi alebo niacínom sa má starostlivo zvážiť v porovnaní s potenciálnymi rizikami takýchto kombinácií. **Užívanie rosuvastatínu v dávke 40 mg súbežne s fibrátmi je kontraindikované (pozri časti 4.5 a 4.8).**

Rozetin sa nemá podávať pacientom s akútnym závažným ochorením naznačujúcim myopatiu alebo s predispozíciou na vznik zlyhania obličiek v dôsledku rabdomyolýzy (napr. sepsa, hypotenzia, veľké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinné a elektrolytové poruchy alebo nekontrolované záchvaty).

Účinky na pečeň

V kontrolovaných štúdiách súbežného podávania u pacientov užívajúcich ezetimib so statínom sa následne pozorovalo zvýšenie transamináz (≥ 3 -násobok hornej hranice normy [ULN]).

Odporúča sa vykonať testy funkcie pečene pred začatím liečby a 3 mesiace po začatí liečby.

Rosuvastatín sa má vysadiť alebo dávka znížiť, ak je hladina sérových transamináz vyššia ako trojnásobok hornej hranice normy. **Počet hlásení závažných hepatálnych príhod (pozostávajúcich najmä zo zvýšených pečeňových transamináz) pri použití po uvedení lieku na trh je vyšší pri dávke 40 mg.**

U pacientov so sekundárnou hypercholesterolémiou spôsobenou hypotyreózou alebo nefrotickým syndrómom sa má pred začatím liečby rosuvastatínom liečiť základné ochorenie.

Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou hepatálnou insuficienciou sa liečba liekom Rozetin neodporúča (pozri časť 5.2).

Účinky na pečeň a alkohol

Tak ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy sa má rosuvastatín používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí užívajú nadmerné množstvá alkoholu a/alebo majú ochorenie pečene v anamnéze.

Vplyv na obličky

U pacientov, ktorí dostávali vyššie dávky rosuvastatínu, najmä 40 mg, sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria, ktorá bola väčšinou tubulárneho pôvodu a mala prechodný alebo intermitentný charakter. Proteinúria nepredznamenávala akútne alebo progresívne ochorenie obličiek (pozri časť 4.8). **Výskyt hlásení závažných renálnych nežiaducich účinkov je pri užívaní po uvedení lieku na trh vyšší pri dávke 40 mg. U pacientov liečených dávkou 40 mg sa má zvážiť hodnotenie obličkových funkcií počas rutinných kontrol.**

Diabetes mellitus

Niektoré údaje naznačujú, že statíny ako skupina liekov zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu v budúcnosti môžu vyvolať hyperglykémiu, ktorá už vyžaduje štandardnú liečbu diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje prospech liečby statínmi – zníženie vaskulárneho rizika, a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby. Rizikovní pacienti (glykémia nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) majú byť klinicky aj biochemicky monitorovaní v súlade s národnými postupmi.

V štúdií JUPITER bola hlásená celková frekvencia diabetu mellitus 2,8 % u rosuvastatínu a 2,3 % u placeba, najmä u pacientov s glykémiou nalačno v rozmedzí 5,6 až 6,9 mmol/l.

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, úbytok hmotnosti, horúčka). Ak je podozrenie, že u pacienta sa vyvinulo intersticiálne ochorenie pľúc, liečba statínmi sa má ukončiť.

Inhibítory proteázy

Zvýšenie systémovej expozície rosuvastatínu bolo pozorované u pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s rôznymi inhibítormi proteázy v kombinácii s ritonavírom. Má sa zvážiť ako prínos znižovania hladiny lipidov užívaním Rozetinu u pacientov s HIV liečených inhibítormi proteázy, tak aj možnosť zvýšenia koncentrácie rosuvastatínu v plazme pri začatí liečby a pri titrácii dávky rosuvastatínu u pacientov liečených inhibítormi proteázy. Súbežné užívanie s niektorými inhibítormi proteázy sa neodporúča, kým sa neupraví dávka rosuvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi nebola stanovená (pozri vyššie a časti 4.3 a 4.5).

Ak je u pacienta užívajúceho Rozetin a fenofibrát podozrenie na cholelitiázu, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.5 a 4.8).

Antikoagulanciá

Ak sa Rozetin pridá ku warfarínu, inému kumarínovému antikoagulanciu alebo fluindiónu, má sa primerane monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR) (pozri časť 4.5).

Cyklosporín

Pozri časti 4.3 a 4.5

Kyselina fusidová

Rozetin sa nesmie podávať súbežne s kyselinou fusidovou v liekových formách na systémové podanie ani v priebehu 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých sa považuje systémové podanie kyseliny fusidovej za nevyhnutné, sa má liečba statínmi prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. U pacientov liečených kyselinou fusidovou v kombinácii so statínmi bola hlásená rabdomyolýza (vrátane niekoľkých smrteľných prípadov) (pozri časť 4.5). Pacientov je potrebné upozorniť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečba statínmi sa môže opätovne zaviesť sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Za výnimočných okolností, keď je potrebné dlhodobé systémové podávanie kyseliny fusidovej, napr. na liečbu závažných infekcií, nutnosť súbežného podávania Rozetinu a kyseliny fusidovej sa má zvážiť len v individuálnom prípade a pod prísnyim lekársnym dohľadom.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri liečbe rosuvastatínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní tohto lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť dôkladne sledovaní. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, liečba Rozetinom sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Pokiaľ sa u pacienta počas užívania Rozetinu objavila závažná reakcia ako SJS alebo DRESS, liečba Rozetinom u tohto pacienta sa nesmie nikdy znovu začať.

Rasa

Farmakokinetické štúdie s rosuvastatínom preukázali zvýšenie expozície u subjektov ázijského pôvodu v porovnaní s bielou rasou (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rosuvastatínu s ezetimibom u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené, preto sa neodporúča jeho používanie v tejto vekovej skupine.

Rozetin obsahuje monohydrát laktózy a sodík

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované kombinácie

Cyklosporín

Súbežné podávanie Rozetinu s cyklosporínom je kontraindikované kvôli rosuvastatínu (pozri časť 4.3). Počas súbežnej liečby s rosuvastatínom a cyklosporínom boli hodnoty AUC rosuvastatínu v priemere 7-násobne vyššie v porovnaní s hladinami pozorovanými u zdravých dobrovoľníkov (pozri Tabuľku 1). Súbežné podávanie nemalo vplyv na koncentrácie cyklosporínu v plazme.

V štúdií s ôsmimi pacientmi po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu > 50 ml/min na stabilnej dávke cyklosporínu mala jednorazová 10 mg dávka ezetimibu za následok 3,4-násobné (rozmedzie 2,3 až 7,9) zvýšenie priemernej AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou, ktorá dostávala samotný ezetimib v inej štúdií (n = 17). V inej štúdií mal pacient s transplantovanou obličkou a závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorý užíval cyklosporín a inú mnohopočetnú liečbu, 12-násobne vyššiu expozíciu celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolami užívajúcimi samotný ezetimib. V dvojdozovej skríženej štúdií s dvanástimi zdravými jedincami viedlo denné podávanie 20 mg ezetimibu počas 8 dní s jednorazovou 100 mg dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému 15 % nárastu AUC cyklosporínu (rozmedzie 10 % pokles až 51 % nárast) v porovnaní s jednorazovou 100 mg dávkou samotného cyklosporínu. Kontrolovaná štúdia účinku súbežného podania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou sa neuskutočnila.

Gemfibrozil a iné hypolipidemiká

Súbežné podávanie dávky 40 mg rosuvastatínu s fibrátmi je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Neodporúčané kombinácie

Fibráty a iné hypolipidemiká

U pacientov užívajúcich fenofibrát a ezetimib si lekár musí uvedomovať možné riziko cholelitiázy a ochorenia žlčníka (pozri časti 4.4 a 4.8). Pri podozrení na cholelitiázu u pacienta užívajúceho ezetimib a fenofibrát je indikované vyšetrenie žlčníka a túto liečbu treba ukončiť (pozri časť 4.8). Súbežné podávanie fenofibrátu alebo gemfibrozilu mierne zvýšilo celkové koncentrácie ezetimibu (približne 1,5-násobne pri fenofibráte a 1,7-násobne pri gemfibrozile).

Súbežné podávanie ezetimibu s ďalšími fibrátmi sa neskúmalo. Fibráty môžu zvýšiť exkréciu cholesterolu do žlče, čo môže viesť k cholelitiáze. V štúdiách na zvieratách ezetimib niekedy zvýšil hladinu cholesterolu v žlči, ale nie u všetkých druhov (pozri časť 5.3).

V spojení s terapeutickým použitím ezetimibu sa nedá vylúčiť litogénne riziko.

Súbežné podávanie rosuvastatínu a gemfibrozilu viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu C_{max} a AUC rosuvastatínu (pozri časť 4.4).

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa nepredpokladajú žiadne relevantné farmakokinetické interakcie s fenofibrátom, farmakodynamické interakcie sa však vyskytnúť môžu. Gemfibrozil, fenofibrát, iné fibráty a niacín (kyselina nikotínová) v dávkach znižujúcich hladinu lipidov (≥ 1 g/deň) zvyšujú riziko myopatie, ak sa podávajú súbežne s inhibítormi HMG-CoA reduktázy, pravdepodobne kvôli tomu, že môžu spôsobiť myopatiu pri samostatnom podávaní.

Dávka 40 mg/10 mg je kontraindikovaná pri súbežnom užívaní fibrátu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Inhibítory proteázy

Hoci presný mechanizmus interakcie nie je známy, súbežné užívanie inhibítorov proteázy môže výrazne zvýšiť expozíciu rosuvastatínu (pozri Tabuľku 1). Súbežné podávanie 10 mg rosuvastatínu a kombinovaného lieku pozostávajúceho z dvoch inhibítorov proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) zdravým dobrovoľníkom v rámci farmakokinetickej štúdie bolo spojené s približne

trojnásobným zvýšením AUC a sedemnásobným zvýšením $C_{\max}$ rosuvastatínu. O súbežnom užívaní rosuvastatínu a niektorých kombinácií inhibítorov proteázy sa môže uvažovať po dôkladnom zvážení úprav dávkovania rosuvastatínu vychádzajúcim z očakávaného zvýšenia v expozícii rosuvastatínu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5 Tabuľka 1).

Inhibitory transportných proteínov

Rosuvastatín je substrátom niektorých transportných proteínov, vrátane transportéra hepatálneho vychytávania OATP1B1 a efluxného transportéra BCRP. Súbežné podávanie rosuvastatínu s liekmi, ktoré inhibujú tieto transportné proteíny, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám rosuvastatínu a zvýšenému riziku myopatie (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5 Tabuľka 1).

Kyselina fusidová

Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi. Mechanizmus tejto interakcie (či už farmakodynamickej alebo farmakokinetickej, alebo obidvoch) nie je zatiaľ známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu sa zaznamenala rabdomyolýza (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov).

Ak je systémová liečba kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba rosuvastatínom sa má prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. Pozri tiež časť 4.4.

Ďalšie interakcie

Izoenzýmy cytochrómu P450

Výsledky skúšaní *in vitro* a *in vivo* ukázali, že rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom izoenzýmov cytochrómu P450. Navyše, rosuvastatín je slabým substrátom pre tieto izoenzýmy. Liekové interakcie v súvislosti s metabolizmom sprostredkovaným cytochrómom P450 sa preto neočakávajú. Medzi rosuvastatínom a flukonazolom (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4), alebo ketokonazolom (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné interakcie. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že ezetimib neindukuje enzýmy cytochrómu P450 metabolizujúce lieky. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi ezetimibom a liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované cytochrómami P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 alebo N-acetyltransferázou.

Antacidá

Súbežné podávanie antacid viedlo k zníženiu rýchlosti absorpcie ezetimibu, ale nemalo žiadny účinok na biologickú dostupnosť ezetimibu. Táto znížená rýchlosť absorpcie sa nepovažuje za klinicky významnú.

Súbežné podávanie rosuvastatínu a suspenzie antacid obsahujúcej hydroxid hlinitý a horečnatý viedlo k poklesu plazmatických koncentrácií rosuvastatínu približne o 50 %. Tento účinok sa však zmiernil, ak sa antacidum podalo 2 hodiny po podaní rosuvastatínu. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmal.

Kolestyramín

Súbežné podanie kolestyramínu znížilo priemernú plochu pod krivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) približne o 55 %. V dôsledku pridania ezetimibu ku kolestyramínu môže byť postupné znižovanie LDL cholesterolu znížené ich vzájomnou interakciou (pozri časť 4.2).

Antikoagulanciá, antagonisty vitamínu K

Súbežné podávanie ezetimibu (10 mg raz denne) nemalo žiadny účinok na biologickú dostupnosť warfarínu a protrombínový čas v štúdií s 12 zdravými dospelými mužmi. Po uvedení lieku na trh však bolo hlásené zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov, u ktorých sa ezetimib pridával k warfarínu alebo fluindiónu. Ak sa Rozetin pridá k warfarínu, inému kumarínovému antikoagulanciu alebo fluindiónu, je nutné náležite monitorovať INR (pozri časť 4.4).

Rovnako ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy môže začatie liečby alebo postupné zvyšovanie dávky rosuvastatínu u pacientov súbežne liečených antagonistami vitamínu K (napr. warfarín alebo iné kumarínové antikoagulanciá) viesť k zvýšeniu INR (medzinárodný normalizovaný

pomer). Ukončenie podávania alebo postupné znižovanie dávky rosuvastatínu môže viesť k zníženiu INR. Za takýchto okolností je vhodné monitorovať INR.

Erytromycín

Súbežné podávanie rosuvastatínu a erytromycínu viedlo k 20 % poklesu $AUC_{(0-1)}$ a 30 % poklesu hodnoty C_{max} rosuvastatínu. Táto interakcia môže byť spôsobená zvýšením motility čreva vyvolanej erytromycínom.

Perorálne kontraceptíva/hormonálna substitučná liečba (hormone replacement therapy, HRT)

Súbežné podávanie rosuvastatínu a perorálnych kontraceptív viedlo k zvýšeniu AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Tieto zvýšenia plazmatických koncentrácií je potrebné vziať do úvahy pri určení dávok perorálneho kontraceptíva. U pacientok užívajúcich súbežne rosuvastatín a HRT nie sú dostupné farmakokinetické údaje, a preto sa nedá vylúčiť, že môže dôjsť k podobnému účinku. Takáto kombinácia sa však podávala veľkému počtu žien v klinických skúšaniach a bola dobre tolerovaná. V klinických interakčných štúdiách ezetimibu nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel).

Statíny

Pri súbežnom podávaní ezetimibu s atorvastatínom, simvastatínom, pravastatínom, lovastatínom, fluvastatínom alebo rosuvastatínom sa nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Iné lieky

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa neočakáva žiadna klinicky významná interakcia medzi rosuvastatínom a digoxínom. V klinických interakčných štúdiách nemal ezetimib počas súbežného podávania žiadny vplyv na farmakokinetiku dapsónu, dextrometorfánu, digoxínu, glipizidu, tolbutamidu alebo midazolamu. Cimetidín podávaný súčasne s ezetimibom nemal žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu.

Ezetimib/rosuvastatín

Súbežné používanie 10 mg rosuvastatínu a 10 mg ezetimibu viedlo k 1,2-násobnému zvýšeniu AUC rosuvastatínu u pacientov s hypercholesterolémiou (Tabuľka 1). Farmakodynamickú interakciu medzi rosuvastatínom a ezetimibom ako nežiaduci účinok nemožno vylúčiť (pozri časť 4.4).

Tikagrelor

Tikagrelor môže ovplyvniť vylučovanie rosuvastatínu obličkami, a tým zvýšiť riziko kumulácie rosuvastatínu. Aj keď presný mechanizmus nie je známy, v niektorých prípadoch súbežné podávanie tikagreloru a rosuvastatínu viedlo k zníženej funkcii obličiek, zvýšeniu hladiny CK a rhabdomyolýze.

Interakcie, ktoré si vyžadujú úpravu dávkovania rosuvastatínu (pozri aj Tabuľku 1 nižšie)

Ak je nevyhnutné užívať rosuvastatín súbežne s liekmi, u ktorých je známe, že zvyšujú expozíciu rosuvastatínu, treba upraviť dávkovanie. Ak sa očakáva dvojnásobné alebo vyššie zvýšenie expozície (AUC), treba začať s dávkou rosuvastatínu 5 mg jedenkrát denne. Maximálna denná dávka sa má upraviť tak, aby očakávaná expozícia rosuvastatínu neprekročila expozíciu pri dennej dávke 40 mg rosuvastatínu užívaného bez liekov vyvolávajúcich interakcie, napríklad rosuvastatín v dávke 20 mg s gemfibrozilom (1,9-násobné zvýšenie) a rosuvastatín v dávke 10 mg v kombinácii s atazanavirom/ritonaviirom (3,1-násobné zvýšenie).

V prípade, že liek zvyšuje AUC rosuvastatínu o menej ako 2-násobne, nie je nutné znižovať začiatočnú dávku, je však potrebné postupovať opatrne, ak sa dávka rosuvastatínu zvýši na viac ako 20 mg.

Tabuľka 1. Vplyv súbežne podávaných liekov na expozíciu rosuvastatínu (AUC; v zostupnom poradí podľa veľkosti) z publikovaných klinických štúdií

2-násobné alebo vyššie ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/ voxilaprevir 100 mg + voxilaprevir 100 mg OD, 15 dní	10 mg, jednorazová dávka	7,4-násobne ↑
cyklosporín 75 mg BID až 200 mg BID, 6 mesiacov	10 mg OD, 10 dní	7,1-násobne ↑
darolutamid 600 mg BID, 5 dní	5 mg, jednorazová dávka	5,2-násobne ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dní	10 mg, jednorazová dávka	3,1-násobne ↑
regorafenib 160 mg OD, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	3,8-násobne ↑
velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorazová dávka	2,7-násobne ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	2,6-násobne ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	2,3-násobne ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	5 mg OD, 7 dní	2,2-násobne ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní	20 mg OD, 7 dní	2,1-násobne ↑
klopidogrel 300 mg nárazová dávka, ďalej podávaná dávka 75 mg o 24 hodín	20 mg, jednorazová dávka	2-násobne ↑
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne ↑
Nižšie ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
eltrombopag 75 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,6-násobne ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dní	10 mg OD, 7 dní	1,5-násobne ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobne ↑
dronedarón 400 mg BID	nie je k dispozícii	1,4-násobne ↑
itrakonazol 200 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobne ↑**
ezetimib 10 mg OD, 14 dní	10 mg OD, 14 dní	1,2-násobne ↑**
Zníženie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	20 % ↓
baikalín 50 mg TID, 14 dní	20 mg, jednorazová dávka	47 % ↓

* Údaje uvádzané ako x-násobná zmena predstavujú jednoduchý pomer medzi súbežným podávaním a podávaním rosuvastatínu samotného.
Údaje uvedené ako percentuálna zmena predstavujú percentuálny rozdiel v porovnaní s rosuvastatínom samotným.
Zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“.
** Uskutočnilo sa niekoľko interakčných štúdií s rôznymi dávkami rosuvastatínu, tabuľka ukazuje najvýznamnejšie pomery.
AUC = plocha pod krivkou; OD = raz denne; BID = dvakrát denne; TID = trikrát denne; QID = štyrikrát denne

Nasledujúce lieky/kombinácie nemali pri súbežnom podávaní klinicky významný účinok na pomer AUC rosuvastatínu:

aleglitazar 0,3 mg počas 7 dní; fenofibrát 67 mg TID počas 7 dní; flukonazol 200 mg OD počas 11 dní; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID počas 8 dní; ketokonazol 200 mg BID počas 7 dní; rifampicin 450 mg OD počas 7 dní; silymarín 140 mg TID počas 5 dní.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie boli vykonané iba u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Rozetin je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití ezetimibu počas gravidity. Štúdie na zvieratách zamerané na používanie ezetimibu v monoterapii nepreukázali žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryofetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3).

Keďže cholesterol a iné produkty jeho biosyntézy sú pre vývin plodu nenahraditeľné, potenciálne riziká vyplývajúce z inhibície HMG-CoA-reduktázy prevažujú nad prínosmi liečby počas gravidity. Štúdie na zvieratách poskytujú obmedzené dôkazy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ak počas užívania Rozetinu pacientka otehotnie, liečbu je potrebné okamžite ukončiť.

Dojčenie

Štúdie na potkanoch preukázali, že ezetimib sa vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či sa ezetimib vylučuje do ľudského materského mlieka.

Rosuvastatín sa vylučuje do mlieka potkanov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o vylučovaní rosuvastatínu do ľudského mlieka (pozri časť 4.3).

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických skúšaní o účinkoch ezetimibu na fertilitu u ľudí.

Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu samcov a samíc potkanov, rosuvastatín pri vyšších dávkach preukázal testikulárnu toxicitu u opíc a psov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné vziať do úvahy možnosť, že počas liečby sa môže vyskytnúť závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky lieku, ktoré boli predtým hlásené pri jednotlivých zložkách (ezetimib alebo rosuvastatín), môžu byť potenciálnymi nežiaducimi účinkami pri lieku Rozetin.

V klinických štúdiách trvajúcich do 112 týždňov bol samotný ezetimib podávaný v dávke 10 mg denne 2 396 pacientom alebo so statínom 11 308 pacientom alebo s fenofibrátom 185 pacientom.

Nežiaduce reakcie boli zvyčajne mierne a prechodné. Celková incidencia nežiaducich účinkov bola pri

ezetimibe a placebo podobná. Počet ukončení účasti v štúdiu z dôvodu nežiaducich účinkov bol pre ezetimib a placebo tiež porovnateľný.

Nežiaduce reakcie pozorované v súvislosti s podávaním rosuvastatínu sú spravidla mierne a prechodné. V kontrolovaných klinických skúšaní menej ako 4 % pacientov liečených rosuvastatínom ukončilo účasť v štúdiu kvôli nežiaducim reakciám.

Podľa dostupných údajov 1 200 pacientov užívalo kombináciu rosuvastatínu a ezetimibu v klinických štúdiách. V publikovanej literatúre sa v súvislosti s liečbou pacientov s hypercholesterolémiou kombináciou rosuvastatínu a ezetimibu najčastejšie uvádzajú časté nežiaduce účinky ako zvýšené pečeňové transaminázy, gastrointestinálne problémy a bolesť svalov.

Sú to známe nežiaduce účinky týchto liečiv. V súvislosti s nežiaducimi účinkami však nie je možné vylúčiť farmakodynamické interakcie medzi rosuvastatínom a ezetimibom (pozri časť 5.2).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je usporiadaná podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	zriedkavé	trombocytopénia ²
	neznáme	trombocytopénia ⁵
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	hypersenzitívne reakcie, vrátane angioedému ²
	neznáme	hypersenzitivita (vrátane vyrážky, urtikárie, anafylaxie a angioedému) ⁵
Poruchy endokrinného systému	časté	diabetes mellitus ^{1,2}
Poruchy metabolizmu a výživy	menej časté	znížená chuť do jedla ³
Psychické poruchy	neznáme	depresia ^{2,5}
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy ^{2,4} , závrat ²
	menej časté	parestézia ⁴
	veľmi zriedkavé	polyneuropatia ² , strata pamäti ²
	neznáme	periférna neuropatia ² , poruchy spánku, (vrátane nespavosti a nočných mór) ² , závrat ⁵ , parestézia ⁵ , myasténia gravis
Poruchy oka	neznáme	očná myasténia
Poruchy ciev	menej časté	návaly tepla ³ , hypertenzia ³
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	menej časté	kašeľ ³
	neznáme	kašeľ ² , dýchavičnosť ^{2,5}
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	zápcha ² , nauzea ² , bolesť brucha ^{2,3} , hnačka ³ , flatulencia ³
	menej časté	dyspepsia ³ , gastroezofágová refluxová choroba ³ , nevoľnosť ³ , sucho v ústach ⁴ , gastritída ⁴
	zriedkavé	pankreatitída ²
	neznáme	hnačka ² , pankreatitída ⁵ , zápcha ⁵
Poruchy pečene a žlčových ciest	zriedkavé	zvýšenie pečeňových transamináz ²
	veľmi zriedkavé	žltacka ² , hepatitída ²
	neznáme	hepatitída ⁵ , cholelitiáza ⁵ , cholecystitída ⁵
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	pruritus ^{2,4} , vyrážky ^{2,4} , žihľavka ^{2,4}
	neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm ² , multiformný erytém ⁵ , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	myalgia ^{2,4}
	menej časté	artralgia ³ , svalové spazmy ³ , bolesť krku ³ , bolesť chrbta ⁴ , svalová slabosť ⁴ , bolesť v končatine ⁴
	zriedkavé	myopatia (vrátane myozitídy) ² , rabdomyolýza ² , syndróm podobný lupusu, ruptúra svalu
	zriedkavé	artralgia ²
	neznáme	imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia ² , poruchy šliach (niekedy komplikované ruptúrou ²), myalgia ⁵ , myopatia/rabdomyolýza ⁵ (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi zriedkavé	hematúria ²
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	veľmi zriedkavé	gynekomastia ²
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšená ALT a/alebo AST ⁴
	menej časté	zvýšená ALT a/alebo AST ³ , zvýšená sérová hladina CPK ³ , zvýšená gamma- glutamyltransferáza ³ , abnormálne výsledky testov funkcie pečene ³
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	asténia ² , únava ³
	menej časté	bolesť na hrudníku ³ , bolesť ³ , asténia ⁴ , periférny edém ⁴
	neznáme	edém ² , asténia ⁵

¹ Frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia v anamnéze) – pre rosuvastatín

² Profil nežiaducich reakcií rosuvastatínu založený na údajoch z klinických štúdií a rozsiahlych skúsenostiach po uvedení na trh

³ Ezetimib v monoterapii. Nežiaduce reakcie boli pozorované u pacientov liečených ezetimibom (N=2396) a s vyššou incidenciou ako placebom (N=1159)

⁴ Ezetimib podávaný spolu so statínom. Nežiaduce reakcie sa pozorovali u pacientov s ezetimibom podávaným súčasne so statínom (N=11308) a s vyššou incidenciou ako pri podávaní samotného statínu (N=9361).

⁵ Ďalšie nežiaduce reakcie ezetimibu hlásené po uvedení lieku na trh (s alebo bez statínu).

Rovnako ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, incidencia nežiaducich účinkov liekov zvyčajne závisí od dávky.

Účinky na obličky

U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria, väčšinou tubulárneho pôvodu. Zmena z negatívneho alebo stopového nálezu bielkoviny v moči na ++ alebo viac v určitom časovom úseku liečby sa pozorovala pri podávaní rosuvastatínu 10 a 20 mg u menej ako 1 % pacientov, pri podávaní rosuvastatínu 40 mg približne u 3 %. Pri podávaní dávky 20 mg sa zistilo malé zvýšenie proteinúrie (z negatívneho alebo stopového nálezu na +). Počas ďalšej liečby došlo vo väčšine prípadov k spontánnemu zníženiu alebo k vymiznutiu proteinúrie. Zhodnotenie údajov z klinických skúšaní a z užívania po uvedení na trh doteraz neidentifikovalo príčinnú súvislosť medzi proteinúriou a akútnym alebo progresívnym ochorením obličiek.

U pacientov liečených rosuvastatínom sa pozoroval výskyt hematúrie a údaje z klinických skúšaní preukázali, že jej výskyt je nízky.

Účinky na kostrové svalstvo

U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrové svalstvo, akými sú napr. myalgia, myopatia (vrátane myozitídy) a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza s akútnym renálnym zlyhaním alebo bez neho.

U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozoroval dávkovo závislý vzostup koncentrácie kreatínkinázy (CPK); vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné. Ak sa hladiny CPK zvýšia (> 5 -násobok ULN), liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.4).

Účinky na pečeň

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozoroval dávkovo závislý vzostup transamináz; vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné.

Výskyt prípadov rabdomyolýzy, závažných renálnych nežiaducich účinkov a závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (najmä zvýšenie hodnôt hepatálnych transamináz) je vyšší pri dávke 40 mg.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v súvislosti s niektorými statínmi:

- Sexuálna dysfunkcia
- Výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe statínmi (pozri časť 4.4)

Laboratórne hodnoty

V kontrolovaných klinických štúdiách monoterapie bola incidencia klinicky významného zvýšenia sérových transamináz (ALT a/alebo AST ≥ 3 -násobok ULN, za sebou) podobná medzi ezetimibom (0,5 %) a placebom (0,3 %). V štúdiách so súbežným podávaním bola incidencia 1,3 % u pacientov liečených ezetimibom súčasne podávaným so statínom a 0,4 % u pacientov liečených samotným statínom. Tieto zvýšenia boli vo všeobecnosti asymptomatické, nespájali sa s cholestázou a vrátili sa na východiskovú hodnotu po prerušení liečby alebo pri pokračovaní v liečbe (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaniach bola CPK > 10 -násobok ULN hlásená u 4 z 1674 (0,2 %) pacientov, ktorým sa podával samotný ezetimib oproti 1 zo 786 (0,1 %) pacientov, ktorým sa podávalo placebo a u 1 z 917 (0,1 %) pacientov sa súbežne podával ezetimib a statín oproti 4 z 929 (0,4 %) pacientov, ktorým bol podávaný samotný statín. V porovnaní s príslušnou kontrolnou skupinou (placebo alebo samotný statín) sa v súvislosti s ezetimibom nevyskytla žiadna nadmerná myopatia alebo rabdomyolýza (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu + rosuvastatínu u detí mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená (pozri časť 5.1).

Rosuvastatín

Zvýšenie hladiny kreatínkinázy > 10 -násobok ULN a svalové symptómy sa pozorovali po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite v 52-týždňovej klinickej štúdii u detí a dospievajúcich častejšie v porovnaní s dospelými. V ostatných ohľadoch, bezpečnostný profil rosuvastatínu bol u detí a dospievajúcich podobný v porovnaní s dospelými.

Ezetimib

V štúdiách zahŕňajúcej pediatrických pacientov (vo veku 6 až 10 rokov) s heterozygotnou familiárnou alebo nefamiliárnou hypercholesterolémiou ($n = 138$) sa zvýšenie ALT a/alebo AST (≥ 3 -násobok ULN, za sebou) pozorovalo u 1,1 % (1 pacient) pacientov liečených ezetimibom v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Nezistili sa žiadne zvýšenia CPK (≥ 10 -násobok ULN). Neboli hlásené žiadne prípady myopatie.

V štúdiách zahŕňajúcej dospievajúcich (vo veku 10 až 17 rokov) pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ($n = 248$) sa zvýšenie ALT a/alebo AST (≥ 3 -násobok ULN, za sebou) pozorovalo u 3 % (4 pacientov) užívajúcich ezetimib/simvastatín v porovnaní s 2 % (2 pacienti) v skupine liečenej monoterapiou simvastatínom; zvýšenie CPK (≥ 10 -násobok ULN) bolo 2 % (2 pacienti) a 0 %, v uvedenom poradí. Neboli hlásené žiadne prípady myopatie. Táto štúdia nebola vhodná na porovnanie zriedkavých nežiaducich reakcií na liek.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa majú použiť symptomatické a podporné opatrenia.

Ezetimib

V klinických štúdiách bolo podávanie ezetimibu 15 zdravým jedincom v dávke 50 mg/deň až po dobu 14 dní alebo 18 pacientom s primárnou hypercholesterolémiou v dávke 40 mg/deň až po dobu 56 dní vo všeobecnosti dobre tolerované. Po jednorazovej perorálnej dávke 5 000 mg/kg ezetimibu u potkanov a myši a 3 000 mg/kg u psov sa u týchto zvierat nepozorovala žiadna toxicita.

Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania ezetimibom. Väčšina nebola spojená s nežiaducimi účinkami. Hlásené nežiaduce účinky neboli závažné.

Rosuvastatín

V literatúre nie sú žiadne publikované údaje o predávkovaní rosuvastatínom. Ak dôjde k predávkovaniu, neexistuje žiadna špecifická liečba. Je potrebné sledovať funkcie pečene a hladiny kreatínkinázy. Hemodialýza pravdepodobne nemá prospešný účinok.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, kombinácie rôznych liečiv upravujúcich hladinu lipidov, ATC kód: C10BA06.

Mechanizmus účinku

Plazmatický cholesterol pochádza z črevnej absorpcie a endogénnej syntézy. Rozetin obsahuje ezetimib a rosuvastatín, 2 zlúčeniny znižujúce lipidy s komplementárnymi mechanizmami účinku. Rozetin znižuje zvýšený celkový cholesterol (celkový-C), LDL-C, apolipoproteín B (Apo B), triglyceridy (TG) a non-HDL-C a zvyšuje cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C) prostredníctvom duálnej inhibície absorpcie a syntézy cholesterolu.

Ezetimib

Ezetimib patrí do novej skupiny zlúčenín znižujúcich lipidy, ktoré selektívne inhibujú črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov. Ezetimib je aktívny po perorálnom podaní a má mechanizmus účinku, ktorý sa líši od iných skupín zlúčenín znižujúcich cholesterol (napr. statínov, adsorbentov žľových kyselín [živic], fibrátov a rastlinných stanolov). Molekulovým cieľom ezetimibu je sterolový transportér Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a fytosterolov.

Rosuvastatín

Rosuvastatín je selektívny a kompetitívny inhibítor HMG-CoA-reduktázy, rýchlosť limitujúceho enzýmu, ktorý konvertuje 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A na mevalonát, prekursor cholesterolu. Primárnym miestom účinku rosuvastatínu je pečeň, cieľový orgán pre znižovanie hladiny cholesterolu.

Rosuvastatín zvyšuje počet LDL receptorov v pečeni na povrchu buniek, čím sa potencuje vychytávanie a katabolizmus LDL a inhibuje sa syntéza VLDL v pečeni, následkom čoho sa znižuje celkový počet častíc VLDL a LDL.

Farmakodynamické účinkyEzetimib

Ezetimib sa lokalizuje na kefkovitý lem sliznice tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu, čo vedie k zníženej dodávke črevného cholesterolu do pečene; statíny znižujú syntézu cholesterolu v pečeni, a spolu tieto odlišné mechanizmy komplementárne zabezpečujú zníženie cholesterolu. V dvojtyždňovej klinickej štúdiu u 18 pacientov s hypercholesterolémiou inhiboval ezetimib v porovnaní s placebom absorpciu cholesterolu v čreve o 54 %.

Uskutočnilo sa niekoľko predklinických štúdií na určenie selektivity ezetimibu na inhibíciu absorpcie cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpciu [¹⁴C]-cholesterolu, pričom nemal žiadny účinok na absorpciu triglyceridov, mastných kyselín, žľových kyselín, progesterónu, etinylestradiolu alebo v tukoch rozpustných vitamínov A a D.

Epidemiologické štúdie preukázali, že kardiovaskulárna morbidita a mortalita sa priamoúmerne mení s hladinou celkového-C a LDL-C a nepriamoúmerne s hladinou HDL-C.

Podávanie ezetimibu so statínom je účinné v znižovaní rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze.

Rosuvastatín

Rosuvastatín znižuje zvýšenú koncentráciu LDL-cholesterolu, koncentráciu celkového cholesterolu, triglyceridov a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Znižuje tiež hladiny ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (pozri Tabuľku 2). Rosuvastatín tiež znižuje vzájomný pomer LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C a pomer ApoB/ApoA-I.

Tabuľka 2. Odpoveď na dávku u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (typ IIa a IIb) (upravené priemerné percento zmien v porovnaní s východiskovými hodnotami)

Dávka	N	LDL-C	Celkový-C	HDL-C	TG	Non-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	- 7	- 5	3	- 3	- 7	- 3	0
5	17	- 45	- 33	13	- 35	- 44	- 38	4
10	17	- 52	- 36	14	- 10	- 48	- 42	4
20	17	- 55	- 40	8	- 23	- 51	- 46	5
40	18	- 63	- 46	10	- 28	- 60	- 54	0

Terapeutický účinok sa prejaví v priebehu 1 týždňa od začiatku liečby a 90 % maximálnej odpovede sa dosiahne spravidla do 2 týždňov. Maximálna odpoveď sa obyčajne dosiahne do 4 týždňov a potom sa udržiava.

Klinická účinnosť a bezpečnosťEzetimib

V kontrolovaných klinických štúdiách ezetimib v monoterapii alebo súbežne podávaný so statínom signifikantne znížil celkový cholesterol (celkový-C), LDL-C, apolipoproteín B (Apo B), triglyceridy (TG) a zvýšil cholesterol vysokodenzitných lipoproteínov (HDL-C) u pacientov s hypercholesterolémiou.

Primárna hypercholesterolémia

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 8-týždňovej štúdiu u 769 pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí už dostávali monoterapiu statínom a nedosiahli cieľovú hladinu LDL-C podľa „National Cholesterol Education Program (NCEP)“ (2,6 až 4,1 mmol/l [100 až 160 mg/dl] v závislosti od vstupných hodnôt) boli pacienti randomizovaní tak, aby dostávali k doterajšej liečbe statínom buď ezetimib 10 mg alebo placebo.

Spomedzi pacientov liečených statínmi, ktorí pri vstupe do štúdie nespĺňali cieľovú hladinu LDL-C (~82 %), dosiahol cieľovú hodnotu LDL-C na konci štúdie významne vyšší počet pacientov randomizovaných pre ezetimib ako pacientov randomizovaných pre placebo, 72 % a 19 %, v uvedenom poradí. Korešpondujúce zníženia LDL-C boli signifikantne rozdielne (25 % pre ezetimib a 4 % pre placebo). Okrem toho, ezetimib pridaný k prebiehajúcej liečbe statínom v porovnaní s placebom signifikantne znížil celkový-C, Apo B, TG a zvýšil HDL-C. Ezetimib alebo placebo pridané

k liečbe statínom znížili medián C-reaktívneho proteínu o 10 % resp. 0 % oproti východiskovým hodnotám.

V 2 dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných, 12-týždňových štúdiách u 1 719 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou, ezetimib 10 mg v porovnaní s placebom signifikantne znížil celkový-C (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %) a zvýšil HDL-C (3 %). Navyše ezetimib nemal žiadny účinok na plazmatické koncentrácie v tukoch rozpustných vitamínov A, D a E, nemal žiadny účinok na protrombínový čas a tak, ako ostatné látky znižujúce lipidy, neovplyvnil tvorbu adrenokortikálneho steroidného hormónu.

Rosuvastatin

Rosuvastatín je účinný u dospelých pacientov s hypercholesterolémiou, s hypertriglyceridémiou i bez nej, bez ohľadu na rasu, pohlavie či vek; je účinný u špeciálnych skupín pacientov, napríklad u diabetikov a u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou.

Kumulované údaje z III. fázy klinického skúšania ukázali, že rosuvastatín bol účinný v liečbe väčšiny pacientov s hypercholesterolémiou typu IIa a IIb (priemerné východiskové hodnoty LDL-C okolo 4,8 mmol/l) podľa cieľových hodnôt prijatých smerníc Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (EAS; 1998). Približne 80 % pacientov užívajúcich 10 mg dosiahlo cieľové hodnoty LDL-C (< 3 mmol/l), odporúčané smernicami EAS.

V rozsiahlej štúdii s pacientmi s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie sa rosuvastatín podával 435 osobám v dávkach od 20 mg do 80 mg v rámci titrovania vhodnej sily lieku. Vo všetkých dávkach vykazoval priaznivý účinok na parametre lipidov a dosahovanie cieľov liečby. Po titracii na dennú dávku 40 mg (12 týždňov liečby) sa hladina LDL-C znížila o 53 %. 33 % pacientov dosiahlo cieľové hodnoty pre hladinu LDL-C (< 3 mmol/l) stanovené v smerniciach EAS. V rámci titrovania vhodnej sily lieku v otvorenej štúdii sa hodnotila odpoveď 42 pacientov s homozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie na rosuvastatín 20 mg – 40 mg. V celkovej populácii sa dosiahlo priemerné zníženie hladín LDL-C o 22 %.

Kombinácia rosuvastatínu s ezetimibom

V 6-týždňovom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť ezetimibu (10 mg) pridaného k liečbe stabilnou dávkou rosuvastatínu v porovnaní s postupným zvyšovaním dávky rosuvastatínu od 5 mg do 10 mg alebo od 10 mg do 20 mg (n = 440). Zhromaždené údaje preukázali, že ezetimib pridaný k stabilnej dávke 5 mg alebo 10 mg rosuvastatínu znížil LDL cholesterol o 21 %. Na rozdiel od toho, zdvojnásobenie rosuvastatínu na 10 mg alebo 20 mg znížilo LDL cholesterol o 5,7 % (rozdiel medzi skupinami bol 15,2 %, $p < 0,001$). Jednotlivo, kombinácia ezetimibu s rosuvastatínom 5 mg znížila LDL cholesterol viac ako rosuvastatín 10 mg (12,3 % rozdiel, $p < 0,001$) a kombinácia ezetimibu s rosuvastatínom 10 mg znížila LDL cholesterol viac ako rosuvastatín 20 mg (17,5 % rozdiel, $p < 0,001$).

6-týždňová, randomizovaná štúdia bola navrhnutá s cieľom skúmať účinnosť a bezpečnosť rosuvastatínu 40 mg samotného alebo v kombinácii s ezetimibom 10 mg u pacientov s vysokým rizikom koronárnej choroby srdca (n = 469). Signifikantne viac pacientov užívajúcich rosuvastatín/ezetimib ako rosuvastatín samotný dosiahlo svoju cieľovú hladinu LDL cholesterolu podľa ATP III (< 100 mg/dl; 94,0 % verus 79,1 %, $p < 0,001$). Rosuvastatín 40 mg účinne zlepšil aterogénny lipidový profil u tejto vysokorizikovej populácie.

V randomizovanej, otvorenej, 12-týždňovej štúdii sa skúmalo zníženie hladiny LDL v každej liečebnej skupine (ezetimib + rosuvastatín 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg). Zníženie oproti východiskovým hodnotám pri nízkej dávke rosuvastatínu v kombinácii bolo 59,7 %, signifikantne vyššie v porovnaní s nízkymi dávkami simvastatínu v kombinácii, 55,2 % ($p < 0,05$). Liečba kombináciou rosuvastatínu vo vysokých dávkach znížila LDL cholesterol o 63,5 % v porovnaní so znížením 57,4 % pri vysokých dávkach kombinácie so simvastatínom ($p < 0,001$).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Rozetin vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu zvýšeného cholesterolu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Medzi oboma zložkami tohto lieku s fixnou dávkou neexistuje žiadna významná farmakokinetická interakcia.

Priemerné hodnoty AUC a $C_{\max}$ pre celkový ezetimib a rosuvastatín sa nelíšili medzi skupinami s monoterapiou a súbežným podávaním rosuvastatínu 10 mg a ezetimibu 10 mg.

Absorpcia

Ezetimib

Po perorálnom podaní je ezetimib rýchlo absorbovaný a rozsiahlo konjugovaný na farmakologicky aktívny fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie ($C_{\max}$) dosiahne ezetimib-glukuronid za 1 až 2 hodiny a ezetimib za 4 až 12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť ezetimibu nemôže byť stanovená, pretože zlúčenina je prakticky nerozpustná vo vodných médiách vhodných na injekciu.

Súbežné podávanie jedla (s vysokým obsahom tuku alebo bez tuku) nemalo žiadny vplyv na perorálnu biologickú dostupnosť ezetimibu po podaní tabliet obsahujúcich 10 mg ezetimibu. Ezetimib sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Rosuvastatín

Maximálne koncentrácie rosuvastatínu v plazme sa dosahujú približne 5 hodín po perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť je približne 20 %.

Distribúcia

Ezetimib

99,7 % ezetimibu a 88 až 92 % ezetimib-glukuronidu sa viaže na ľudské plazmatické proteíny.

Rosuvastatín

Rosuvastatín sa extenzívne vychytáva v pečeni, ktorá je primárnym miestom syntézy cholesterolu a klírensu LDL-C. Distribučný objem rosuvastatínu je približne 134 l. Približne 90 % rosuvastatínu sa viaže na bielkoviny plazmy, hlavne na albumín.

Biotransformácia

Ezetimib

Ezetimib sa primárne metabolizuje v tenkom čreve a v pečeni cez konjugáciu na glukuronid (reakcia fázy II) s následným vylučovaním do žlče. U všetkých hodnotených druhov sa pozoroval minimálny oxidatívny metabolizmus (reakcia fázy I). Ezetimib a ezetimib-glukuronid sú hlavné zlúčeniny odvodené od liečiva, ktoré sú detegované v plazme a tvoria približne 10 až 20 % (ezetimib) a 80 až 90 % (ezetimib-glukuronid) celkového liečiva v plazme. Ezetimib aj ezetimib-glukuronid sa pomaly eliminujú z plazmy s dokázaným signifikantným enterohepatálnym obehom. Polčas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

Rosuvastatín

Rosuvastatín sa čiastočne metabolizuje (približne 10 %). Metabolické štúdie *in vitro* s použitím ľudských hepatocytov naznačujú, že rosuvastatín je slabým substrátom pre metabolizmus sprostredkovaný cytochrómom P450. CYP2C9 bol hlavným izoenzýmom, v menšej miere 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavnými identifikovanými metabolitmi sú N-demetyl metabolit a laktónový metabolit. N-demetyl metabolit je približne o 50 % menej účinný ako rosuvastatín, kým laktónová forma sa považuje za klinicky neúčinnú. Rosuvastatín je zodpovedný za viac ako 90 % inhibície aktivity HMG-CoA-reduktázy v cirkulácii.

Eliminácia

Ezetimib

Po perorálnom podaní [^{14}C]-ezetimibu (20 mg) ľudským subjektom tvoril celkový ezetimib približne 93 % z celkového izotopom značeného liečiva v plazme. Počas 10 dní odberov sa približne 78 % izotopom značeného liečiva vylúčilo do stolice a 11 % do moču. Po 48 hodinách neboli v plazme zistiteľné žiadne úrovne izotopom značeného liečiva.

Rosuvastatín

Približne 90 % dávky rosuvastatínu sa vylúči v nezmenenej forme stolicou (vo forme absorbovaného a neabsorbovaného liečiva) a zvyšok močom. Približne 5 % sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Polčas eliminácie z plazmy je približne 19 hodín. Polčas eliminácie sa so zvyšujúcou dávkou nezvyšuje. Geometrický priemer hodnoty plazmatického klírensu je približne 50 l/h (koeficient zmeny 21,7 %). Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, do hepatálnej absorpcie rosuvastatínu je zapojený membránový prenášač OATP-C. Tento prenášač je dôležitý pre elimináciu rosuvastatínu pečou.

Linearita

Systémová expozícia rosuvastatínu sa zvyšuje proporcionálne v závislosti od dávky. Po podaní viacnásobných denných dávok nie sú zmeny vo farmakokinetických parametroch.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Ezetimib

Po podaní jednorazovej dávky 10 mg ezetimibu stúpila u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 – 6) v porovnaní so zdravými jedincami priemerná AUC celkového ezetimibu približne 1,7-násobne. V 14-dňovej štúdii opakovaných dávok (10 mg denne) u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 – 9) stúpila priemerná AUC celkového ezetimibu v 1. a 14. deň štvornásobne v porovnaní so zdravými subjektami. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je nutná úprava dávkovania. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) sa u týchto pacientov ezetimib neodporúča (pozri časť 4.4).

Rosuvastatín

V štúdii, ktorej sa zúčastnili pacienti s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene, sa nedokázala zvýšená expozícia rosuvastatínu u pacientov s Childovým-Pughovým skóre ≤ 7. U dvoch pacientov s Childovým-Pughovým skóre 8 a 9 sa však zistilo najmenej dvojnásobné zvýšenie systémovej expozície v porovnaní s pacientmi s nižším Childovým-Pughovým skóre. U pacientov s Childovým-Pughovým skóre vyšším ako 9 nie sú žiadne skúsenosti.

Porucha funkcie obličiek

Ezetimib

Po podaní jednorazovej 10 mg dávky ezetimibu stúpila priemerná AUC celkového ezetimibu u pacientov so závažným renálnym ochorením (n = 8; priemerný $Cl_{Cr} \leq 30$ ml/min/1,73 m²) v porovnaní so zdravými jedincami (n = 9) približne 1,5-násobne. Tento výsledok sa nepovažuje za klinicky významný. U pacientov s poruchou renálnej funkcie nie je potrebná úprava dávkovania. Ďalší pacient v tejto štúdii (prijemca transplantovanej obličky, ktorý dostával mnohopočetnú liečbu vrátane cyklosporínu) mal 12-násobne vyššiu expozíciu celkovému ezetimibu.

Rosuvastatín

V klinickom skúšaní s pacientmi s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek nemali poruchy mierneho až stredného stupňa vplyv na koncentrácie rosuvastatínu alebo N-demetylm metabolitu v plazme. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa však zistil 3-násobný vzostup koncentrácie v plazme a 9-násobný vzostup koncentrácie N-demetylm metabolitu v plazme v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Rovnovážne stavy plazmatických koncentrácií rosuvastatínu u pacientov na hemodialýze boli približne o 50 % vyššie v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Vek a pohlavie

Ezetimib

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú približne dvojnásobne vyššie u starších (≥ 65-ročných) ako u mladých pacientov (18 – 45 rokov). Zníženie LDL-C a profil bezpečnosti sú porovnateľné u starších a mladých pacientov liečených ezetimibom. U starších pacientov preto nie je nutná úprava dávkovania.

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú mierne vyššie (približne 20 %) u žien ako u mužov. Zníženie LDL-C a profil bezpečnosti sú porovnateľné u mužov a žien liečených ezetimibom. Preto nie je nutná úprava dávkovania na základe pohlavia.

Rosuvastatín

Farmakokinetika rosuvastatínu nie je klinicky relevantne ovplyvnená vekom ani pohlavím u dospelých.

Rasa

Rosuvastatín

Farmakokinetické štúdie preukázali približne dvojnásobné zvýšenie strednej hodnoty AUC a C_{max} u pacientov ázijského pôvodu (Japonci, Číňania, Filipínci, Vietnamci a Kórejci) v porovnaní s kaukazskou rasou (belochmi). U Indov sa vyskytla približne 1,3-násobná elevácia strednej hodnoty AUC a C_{max} . Populačná farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike medzi kaukazskou a čiernou rasou.

Genetický polymorfizmus

Rosuvastatín

Dispozícia inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, vrátane rosuvastatínu, zahŕňa OATP1B1 a BCRP transportné proteíny. U pacientov s genetickými polymorfizmami SLCO1B1 (OATP1B1) a/alebo ABCG2 (BCRP) existuje riziko zvýšenej expozície rosuvastatínu. Individuálny polymorfizmus SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA je spojený so zvýšením expozície rosuvastatínu (AUC) v porovnaní s genotypmi SLCO1B1 c.521TT alebo ABCG2 c.421CC. Táto špecifická genotypizácia nie je súčasťou bežnej klinickej praxe, ale ak je známe, že pacient má tieto typy polymorfizmov, odporúča sa podávať nižšiu dennú dávku rosuvastatínu.

Pediatrická populácia

Ezetimib

Farmakokinetika ezetimibu je podobná medzi ≥ 6 ročnými deťmi a dospelými. Farmakokinetické údaje pre pediatrickú populáciu < 6 rokov nie sú k dispozícii. Klinická skúsenosť u pediatrických a dospievajúcich pacientov zahŕňa pacientov s HoFH, HeFH alebo sitosterolémiou.

Rosuvastatín

Farmakokinetické parametre rosuvastatínu u pediatrických pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 až 17 rokov neboli úplne charakterizované. Malá farmakokinetická štúdia s rosuvastatínom (podávaným vo forme tabliet) u 18 pediatrických pacientov preukázala, že expozícia u pediatrických pacientov sa zdá byť porovnateľná s expozíciou u dospelých pacientov. Okrem toho výsledky naznačujú, že sa neočakáva veľká odchýlka od proporcionality dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách súbežného podávania ezetimibu a statínov pozorované toxické účinky boli v podstate tie isté, aké sa typicky spájajú s užívaním statínov. Niektoré z toxických účinkov boli výraznejšie ako účinky pozorované pri liečbe samostatnými statínmi. Toto sa pripisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakciám kombinovanej liečby. V klinických štúdiách sa neobjavili žiadne takéto interakcie. Myopatie sa objavili u potkanov až po vystavení dávkam, ktoré boli niekoľkonásobne vyššie ako ľudské terapeutické dávky (približne 20-násobok AUC pre statíny a 500 – 2 000-násobok AUC pre aktívne metabolity).

Súbežné podávanie ezetimibu a statínov u potkanov nebolo teratogénne. U gravidných králikov sa pozoroval malý počet kostrových deformít (spojené hrudné a kaudálne stavce, znížený počet kaudálnych stavcov).

V sérii *in vivo* a *in vitro* testov ezetimib, podávaný samostatne alebo v kombinácii so statínmi, neprejavil žiadny genotoxický potenciál.

Ezetimib

Štúdie chronickej toxicity ezetimibu na zvieratách neidentifikovali žiadny cieľový orgán pre toxické účinky. U psov liečených štyri týždne ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg/deň) sa koncentrácia cholesterolu v

žlči zvýšila 2,5-krát až 3,5-krát. V jednoročnej štúdii na psoch, ktoré dostávali dávky až do 300 mg/kg/deň, sa však nepozorovalo zvýšenie incidencie cholelitiázy alebo ine hepatobiliárne účinky. Významnosť týchto údajov pre ľudí nie je známa. Litogénne riziko pri terapeutickom použití ezetimibu sa nedá vylúčiť.

Testy dlhodobej karcinogenity ezetimibu boli negatívne.

Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov, ani sa nezistila jeho teratogenita u potkanov alebo u králikov a nemal ani vplyv na prenatálny alebo postnatálny vývoj. U gravidných potkanov a králikov, ktoré dostali opakované dávky ezetimibu 1 000 mg/kg/deň, prechádzal ezetimib cez placentárnu bariéru. Súbežné podávanie ezetimibu a lovastatínu malo za následok embryoleťálne účinky.

Rosuvastatín

Predklinické údaje na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Špecifické testy na účinky hERG (gén kódujúci štruktúru draslíkových kanálov) neboli stanovené. Nežiaduce reakcie sa nepozorovali v klinických skúšaniach, ale zistili sa u zvierat pri hladinách expozície podobnej klinickej expozícii nasledovne: v štúdiách toxicity po opakovanom podaní sa pozorovali histopatologické zmeny pečene pravdepodobne kvôli farmakologickému účinku rosuvastatínu u myši, potkanov a s nižším rozsahom účinkov na žľzník u psov, ale nie u opíc. Okrem toho sa pozorovala testikulárna toxicita u opíc a psov pri vyšších dávkach. Reprodukčná toxicita bola evidentná u potkanov. Pozorovalo sa zníženie počtu mláďat vo vrhu, zníženie hmotnosti mláďat vo vrhu a ich prežitia pri dávkach toxických pre matku, pri ktorých bola systémová expozícia niekoľkokrát vyššia ako hodnota terapeutической expozície.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza (E460)
bezvodný koloidný oxid kremičitý (E551)
stearát horečnatý (E572)
povidón K30 (E1201)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
laurylsíran sodný (E514)
monohydrát laktózy
hypromelóza

Obalová vrstva
Opadry žltá (5 mg/10 mg)
hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 4000 (E1521)
žltý oxid železitý (E172),
mastenec (E553b)
červený oxid železitý (E172)

Opadry béžová (10 mg/10 mg)
hypromelóza 2910 (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 4000 (E1521)
žltý oxid železitý (E172)
mastenec (E553b)

Vivacoat žltá (20 mg/10 mg)
hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
makrogol 4000 (E1521)

žltý oxid železitý (E172)

Opadry biela (40 mg/10 mg)
monohydrát laktózy
hypromelóza (E464)oxid titaničitý (E171)
makrogol 4000 (E1521)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Rozetin 5 mg/10 mg a 10 mg/10 mg filmom obalené tablety

Veľkosti balenia 10, 15, 30, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet v blistri (OPA/Al/PVC/Al).

Rozetin 20 mg/10 mg filmom obalené tablety

Veľkosti balenia 30, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet v blistri (OPA/Al/PVC/Al).

Rozetin 40 mg/10 mg filmom obalené tablety

Veľkosti balenia 30, 60 a 100 filmom obalených tabliet v blistri (OPA/Al/PVC/Al).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Rozetin 5 mg/10 mg: 31/0074/25-S

Rozetin 10 mg/10 mg: 31/0075/25-S

Rozetin 20 mg/10 mg: 31/0076/25-S

Rozetin 40 mg/10 mg: 31/0077/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. mája 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2025